

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/094899 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **A61K 9/54**,
38/55, 38/05

TRAPERO MARTÍN, Fermín [ES/AR]; Av. Jujuy, 1503
6º piso, Buenos Aires (AR).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00145

(74) Mandatario: **GARCIA-CABRERIZO Y DEL SANTO**,
Pedro Maria; Vitruvio 23, E-28006 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
26 de Marzo de 2003 (26.03.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 02 01 01698 9 de Mayo de 2002 (09.05.2002) AR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
**DIFFUCAP-CHEMOBRAS QUÍMICA E FARMA-
CÉUTICA, LTDA.** [BR/BR]; Rua Goiás, 1232, Quintino
Bocaiúva, CEP-21380-810 Rio de Janeiro, RJ (BR).

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
MOLENDIA FERREIRA AMADO, Elizabeth [BR/BR];
Rua República do Perú, n° 72 apt° 210, CEP-22021-040
Copacabana, RJ (BR). **DE SOUZA, Fernando, Rafael**
[BR/BR]; Rua Bonsucesso, lote 09, quadra 11, Bairro
Villa Canaa, CEP-25255-160 Duque de Caxias, RJ (BR).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD OF PREPARING PROGRAMMED-RELEASE COMPOSITIONS CONTAINING
(S)-1-[N-[1-(ETHOXYCARBONYL)-3-PHENYLPROPYL]-L-ALANYL]-L-PROLINE AND THE PRODUCT THUS
OBTAINED

(54) Título: NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES DE LIBERACION PROGRA-
MADA CONTENIENDO (S) -1- [N-[1-(ETHOXYCARBONYL)-3-PHENYLPROPYL]-L-ALANYL]-L-PROLINE, Y AL
PRODUCTO OBTENIDO POR DICHO PROCEDIMIENTO

(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing programmed-release compositions containing (S)-1-[N-[1-(Ethoxy-
carbonyl)-3-Phenylpropyl]-L-Alanyl]-L-Proline. The inventive method comprises a first step in which inactive nuclei are prepared
in the form of spherical microgranules obtained from sugar and starch. The second step consists in: adding an alcoholic povidone
solution acting as a binder to the aforementioned inactive nuclei; then adding the micronized enalapril maleate active drug thereto;
and, subsequently, covering said nuclei with talc and screening and drying same. In the third step, a coating is applied to one part of
the microgranules containing the active drug, using ethyl cellulose or Eudragit solutions. The fourth step comprises encapsulation,
whereby suitable quantities of the covered fractions (delayed release) and the non-covered fractions (immediate release) are mixed
according to the desired release profile. The product thus obtained enables improved absorption of the active principle with a reduc-
tion in plasmatic concentration fluctuations and in adverse affects.

(57) Resumen: Procedimiento para la preparación de composiciones de liberación programada conteniendo: (S)-1-[N-[1-(Etoxy-
carbonyl)-3-Fenilpropil]-L-Alanyl]-L-Proline. El procedimiento comprende una primera etapa en la que se elaboran núcleos no
activos en forma de microgránulos esféricos, obtenidos a partir de azúcar y almidón. En la segunda etapa, a estos núcleos no activos
se les agrega como ligante una solución alcohólica de povidona y a continuación la droga activa Malcato de Enalapril micronizada,
para luego ser recubiertos con talco, tamizados y secados. En la tercera etapa se lleva a cabo la aplicación del recubrimiento sobre
una parte de los microgránulos que contienen la droga activa, utilizando soluciones de Etilcelulosa o de Eudragit. En la cuarta etapa
se realiza el encapsulado, mezclando cantidades adecuadas de las fracciones recubiertas (liberación retardada) y no recubiertas (li-
beración inmediata), en función de lograr el perfil de liberación deseado. El producto así obtenido permite una mejor absorción del
principio activo con disminución de las oscilaciones de las concentraciones plasmáticas y de los efectos adversos.

WO 03/094899 A1

NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES
DE LIBERACION PROGRAMADA CONTENIENDO (S)-1-[N-[1-
(ETHOXYCARBONYL)-3-PHENYLPROPYL]-L-ALANYL]-L-PROLINE, Y AL
PRODUCTO OBTENIDO POR DICHO PROCEDIMIENTO.

5

I.-CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está referida a un NUEVO
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES DE
LIBERACION PROGRAMADA CONTENIENDO (S)-1-[N-[1-
10 (ETHOXYCARBONYL)-3-PHENYLPROPYL]-L-ALANYL]-L-PROLINE, Y AL
PRODUCTO OBTENIDO POR DICHO PROCEDIMIENTO.

Este principio activo, comercializado bajo el nombre
"ENALAPRIL", es un agente antihipertensivo indicado en
todos los grados de hipertensión esencial y en la
15 hipertensión vascularrenal. El producto resultante se
presenta en forma de gránulos múltiples, los que permiten
mantener la acción terapéutica de su principio activo con
disminución de las oscilaciones de las concentraciones
plasmáticas.

20 Las reacciones adversas más comunes son sensación de
inestabilidad y cefaleas, en raras ocasiones fatiga y
astenia, hipotensión ortostática, náuseas, calambres
musculares y erupción cutánea. Pueden incrementarse los
valores séricos de urea y creatinina, en general cuando
25 se administra con diuréticos.

El procedimiento que se reivindica, incluye la
elaboración de microgránulos de acción prolongada (MAP)
que contienen el principio activo. Estos gránulos son
colocados, en alto número, dentro de cápsulas que, al
30 disgregarse en el lumen gástrico, permiten la dispersión
de los microgránulos por todo el volumen disponible,
liberando el principio activo en forma independiente uno
del otro, lográndose el mantenimiento de un perfil de
disolución definido. La metodología de elaboración, que
35 incluye a los microgránulos, permite regular el espesor
de la membrana de recubrimiento, a efecto de lograr el

perfil adecuado de liberación del principio activo. De esta manera se logra, también, una mejor absorción del principio activo y disminución de sus efectos adversos.

5 **II. - ANTECEDENTES**

El Enalapril es conocido desde el año 1980, a partir de la patente Europea: Appl N° 12.401 y de la US Patent N° 4.374.829.

10 Ambas patentes definen al Enalapril en su preparación y su actividad antihipertensiva. El Enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y es un derivado de los aminoácidos L-alanina y L-prolina. Se absorbe en forma rápida y luego se hidroliza a enalaprilato, inhibidor de la enzima de
15 conversión de angiotensina de acción prolongada. Formulado como maleato, puede emplearse como indicación inicial o asociado con otros agentes antihipertensivos, sobre todo con diuréticos del tipo Hydrochlorothiazide.

20 La dosis usual diaria varía de 10 a 40mg, pudiendo administrarse en una o dos tomas diarias, siendo la dosis máxima de 80mg/día.

III. - OBJETO PRINCIPAL

25 A los fines especificados, el citado invento se refiere a una composición de acción prolongada que comprende en su formulación, dos tipos de microgránulos de azúcar-almidón, en los cuales se encuentra incorporado el principio activo (S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-Phenylpropyl]-L-Alanyl]-L-Proline, que es liberado en
30 forma gradual, manteniendo las concentraciones plasmáticas estables y permitiendo una sensible disminución de las acciones adversas.

35 En su composición, el medicamento comprende dos tipos de microgránulos de azúcar-almidón, en los cuales está incorporado el principio activo Maleato de Enalapril,

según el siguiente proceso de elaboración.

I- *Elaboración del núcleo no activo.* Estos núcleos se elaboran humectando cristales de azúcar en una paila de grageado con una solución diluida de azúcar en agua. Estos cristales humectados son espolvoreados con almidón de maíz para favorecer la formación de esferas por el movimiento turbulento de los cristales dentro de la paila y para eliminar el exceso de humedad. Estos núcleos esféricos húmedos son secados en estufa con circulación de aire caliente forzado y posteriormente son tamizados para ser clasificados por sus granulometrías.

II- *Elaboración del núcleo activo.* Los núcleos inertes elaborados en la etapa anterior, secos, tamizados y de granulometría adecuada, se colocan en una paila de grageado de capacidad adecuada donde son humectados con una solución alcohólica (generalmente de alcohol isopropílico) de Povidona. Cuando se logra el grado de humectación adecuado de dichos núcleos, se los comienza a espolvorear dentro de la paila con una mezcla previamente molida que contiene el Maleato de Enalapril con bicarbonato de sodio, lactosa y almidón de maíz. Terminada la incorporación del principio activo, los microgránulos son pasados por tamices de acero inoxidable de malla apropiada y posteriormente son secados en estufa de aire caliente forzado a 45°C por 16 horas. Esta es la fracción de liberación inmediata.

III- *Aplicación del recubrimiento.* En la presente invención se utilizan soluciones acetónicas o acetónico-alcohólicas de Etilcelulosa o alcohólicas de Eudragit, a las cuales se ha agregado un plastificante adecuado para que descienda la temperatura de transición vitrea, evitándose la formación de membranas quebradizas.

Se transfiere el 70% de los microgránulos activos preparados en II a la paila de grageado, donde son pulverizados con la solución de Etilcelulosa, aplicando el talco a medida que los microgránulos se humedecen. La evaporación del solvente deja al microgránulo recubierto con una capa fina de la etilcelulosa plastificada. El espesor de la capa es regulado a través de la cantidad de solución aplicada. Se seca el producto en estufa con aire caliente forzado a 45°C por 16 horas. Se realiza la deposición de cantidades crecientes de membrana de recubrimiento hasta obtener, in vitro, el perfil de disolución deseado. Esta es la fracción de liberación retardada.

IV- *Encapsulado*. Una cuarta y última etapa, en la que se realiza el encapsulado de los microgranulos, mezclando las cantidades adecuadas de las fracciones de liberación inmediata y retardada, en función de lograr en perfil de liberación adecuado.

IV.-DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En los ejemplos siguientes se describe cómo puede ser llevada a la práctica la presente invención:

A. Partida - 1 PIL - 01 (Incluye PVP y Etilcelulosa)

1ª etapa: La mezcla molida conteniendo Maleato de Enalapril, se aplica, en una paila de tamaño adecuado, sobre núcleos no activos, utilizando una solución ligante de PVP al 10% isopropílico. Una vez terminada la aplicación del principio activo se procedió a recubrir el producto obtenido con talco.

2ª etapa: El producto obtenido en la etapa anterior fue recubierto en la misma paila de grageado en que se elaboró, empleando una solución constituida por etilcelulosa en acetona o en alcohol isopropílico. La solución se aplicó sobre los microgránulos hasta obtener

un perfil satisfactorio de disolución. Posteriormente se procedió al encapsulado de los microgránulos. Se procede de igual forma tanto para el producto de 10mg como para el de 20mg. La composición del producto final es la siguiente:

ENALAPRIL RETARD 10 MG		ENALAPRIL RETARD 20 MG	
Partida - 1 - PIL - 01		Partida - 1 PIL - 01	
Fórmula unitaria		Fórmula unitaria	
10	Maleato de Enalapril..... 10 mg	Maleato de Enalapril..... 20 mg	
	Bicarbonato de sodio..... 5 mg	Bicarbonato de sodio..... 10 mg	
	Lactose 80/100 mesh..... 150 mg	Lactose 80/100 mesh..... 141 mg	
	Amido de Milho..... 98 mg	Amido de Milho..... 92 mg	
	Sacarose..... 27 mg	Sacarose..... 27 mg	
15	PVP K30..... 20 mg	PVP K30..... 20 mg	
	Goma Laca Descerada..... 13 mg	Goma Laca Descerada..... 13 mg	
	Etilcelulose..... 4 mg	Etilcelulose..... 4 mg	
	Talco USP..... 40 mg	Talco USP..... 40 mg	
Componentes voláteis		Componentes voláteis	
20	Álcohol Isopropílico..... 260,2 mg	Álcohol Isopropílico..... 180,0 mg	
	Acetona..... 31,3 mg	Acetona..... 31,3 mg	
	Água..... 20,3 mg	Água..... 20,0 mg	
Resultados Analíticos		Resultados Analíticos	
25	Teor: 9,96 mg/cáps	Teor: 20,01 mg/cáps	
	Liberación: 1ª Hora..... 38%	Liberación: 1ª Hora..... 33%	
	4ª Hora..... 64%	4ª Hora..... 61%	
	8ª Hora..... 91%	8ª Hora..... 88%	

30

Para los ensayos comprendidos entre la Partida - 1 PIL - 01 a la 05, las proporciones de los distintos componentes en el producto final varían entre los siguientes valores:

35

Enalapril Retard 10 mg		Enalapril Retard 20 mg	
Lactose 80/100 mesh.....	130-176 mg	Lactose 80/100 mesh.....	126-165 mg
Amido de Milho.....	70-105 mg	Amido de Milho.....	65-100 mg
Sacarose.....	27-34 mg	Sacarose.....	27-32 mg
5 PVP K30.....	17-24 mg	PVP K30.....	18-24 mg
Goma Laca Descerada....	12.5-15.6 mg	Goma Laca Descerada....	12.2-15.6 mg
Etilcelulose.....	4-5.4 mg	Etilcelulose.....	4-5 mg
Talco USP.....	32-50 mg	Talco USP.....	35-50 mg
10. Álcool Isopropílico.....	240-317 mg	Álcool Isopropílico.....	176-182 mg
Acetona.....	31,3-42.3 mg	Acetona.....	31,3-39.2 mg

15 **Partida - 1 PIL - 01 (Incluye Goma Laca y Eudragit L 100)**

1ª etapa: la mezcla molida conteniendo Maleato de Enalapril, se aplica, en una paila de tamaño adecuado, sobre núcleos no activos, utilizando una solución de Goma Laca al 15% en alcohol isopropílico. Una vez terminada la aplicación del principio activo se procedió a recubrir el producto obtenido con talco.

2ª etapa: El producto obtenido en la etapa anterior fue recubierto en la misma paila de grageado en que se elaboró, empleando una solución de Eudragit L 100 en alcohol isopropílico. La solución se aplicó sobre los microgránulos hasta obtener un perfil satisfactorio de disolución.

30

Posteriormente se procedió al encapsulado de los microgránulos así obtenidos. Se procede de igual forma tanto para el producto de 10mg como para el de 20mg.

35

La composición del producto final es la siguiente:

5	ENALAPRIL RETARD 10 MG	ENALAPRIL RETARD 20 MG
	Fórmula unitaria	Fórmula unitaria
	Maleato de Enalapril..... 10 mg	Maleato de Enalapril..... 20 mg
	Bicarbonato de sodio..... 5 mg	Bicarbonato de sodio..... 10 mg
10	Lactose 80/100 mesh..... 150 mg	Lactose 80/100 mesh..... 141 mg
	Amido de Milho..... 98 mg	Amido de Milho..... 92 mg
	Sacarose..... 27 mg	Sacarose..... 27 mg
	Goma Laca Descerada..... 33 mg	Goma Laca Descerada..... 33 mg
	Eudragit L100..... 10 mg	Eudragit L100..... 11.5 mg
15	Talco USP..... 40 mg	Talco USP..... 40 mg
	Componentes voláteis	Componentes voláteis
20	Álcohol Isopropílico..... 291,2 mg	Álcohol Isopropílico..... 245,0 mg
	Água..... 20,3 mg	Água..... 20,0 mg
	Resultados Analíticos	Resultados Analíticos
	Teor: 9,91 mg/cáps	Teor: 20,7 mg/cáps
25	Liberação: 1ª Hora..... 33%	Liberação: 1ª Hora..... 34%
	4ª Hora..... 61%	4ª Hora..... 68%
	8ª Hora..... 90%	8ª Hora..... 92%

30

Para los ensayos comprendidos entre la Partida - 1
 PIL - 01 a la 05, las proporciones de los distintos
 componentes en el producto final varían entre los
 siguientes valores:

35

	Enalapril Retard 10 mg	Enalapril Retard 20 mg
	Lactose 80/100 mesh..... 130-176 mg	Lactose 80/100 mesh..... 126-165 mg
5	Amido de Milho..... 70-105 mg	Amido de Milho..... 65-100 mg
	Sacarose..... 27-34 mg	Sacarose..... 27-32 mg
	Goma Laca Descerada.... 30-37.6 mg	Goma Laca Descerada.... 31.5-38 mg
	Eudragit L 100..... 10-13.4 mg	Eudragit L 100..... 11.5-15 mg
	Talco USP..... 32-50 mg	Talco USP..... 35-50 mg
10	Álcohol Isopropílico..... 277-360 mg	Álcohol Isopropílico..... 245-287 mg

En función de los resultados analíticos
 15 descriptos, las formulaciones presentadas quedan
 definidas como de liberación programada,
 quedando sus componentes encuadrados dentro de
 los siguientes ámbitos de concentración:

20	Maleato de Enalapril.....	entre el 1 % y el 50%	en peso
	Bicarbonato de sodio.....	entre el 0,5% y el 20%	en peso
	Lactose 80/100 mesh.....	entre el 10,0% y el 70%	en peso
	Amido de Milho.....	entre el 5 % y el 50%	en peso
25	Sacarose.....	entre el 1 % y el 40%	en peso
	PVP K30.....	entre el 1 % y el 40%	en peso
	Goma Laca Descerada.....	entre el 0,5% y el 20%	en peso
	Etilcelulosa.....	entre el 0,1% y el 50%	en peso
	Eudragit L100.....	entre el 0,1% y el 50%	en peso
30	Talco USP.....	entre el 1 % y el 50%	en peso

Es indudable que al ser el presente invento llevado
 a la práctica, podrán ser introducidas modificaciones en
 35 lo que a ciertos detalles de construcción y forma se .

refiere, sin que ello implique apartarse de los principios fundamentales que se sustentan claramente en las cláusulas reivindicatorias que siguen a continuación:

5

10

15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de presente invención, y como puede ser
5 llevada a la práctica, se declara reivindicar, como de exclusivo derecho y propiedad:

- 1) Un nuevo procedimiento para la preparación de composiciones de liberación programada conteniendo:
(S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-Phenylpropyl]-L-Alanyl]-L-
10 Proline, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas de elaboración:
 - Una primera etapa de elaboración de núcleos no activos, en la que cristales de azúcar son colocados en una paila de grageado para ser humectados y posteriormente
15 espolvoreados con almidón de maíz. Los microgránulos esféricos obtenidos son secados en estufa y tamizados para luego ser clasificados por su granulometría.
 - Una segunda etapa en la cual, a los núcleos no activos de granulometría adecuada preparados en la etapa previa,
20 se les agrega como ligante, una solución alcohólica de povidona y a continuación la droga activa, MALEATO DE ENALAPRIL, en forma de mezcla micronizada con bicarbonato de sodio, lactosa y almidón de maíz. Los microgránulos así obtenidos son recubiertos con talco, tamizados y
25 secados.
 - Una tercera etapa, en la que se lleva a cabo la aplicación del recubrimiento sobre parte de los microgránulos que contienen la droga activa, utilizando soluciones de Etilcelulosa o de Eudragit.
 - 30 - Una cuarta etapa en la que se realiza el encapsulado, mezclando cantidades adecuadas de las fracciones de liberación inmediata y retardada.
- 2) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el principio activo Maleato de
35 Enalapril puede encontrarse en el producto final en una

proporción de entre el 1% y el 50% en peso.

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la Povidona utilizada como ligante en la segunda etapa del procedimiento puede encontrarse en el producto final en una proporción de entre el 1% y el 40% en peso.

4) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por la Goma Laca utilizada como ligante en la segunda etapa del procedimiento puede encontrarse en el producto final en una proporción de entre el 0,5% y el 20% en peso.

5) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el recubrimiento de liberación prolongada de los microgránulos conteniendo la droga activa, puede ser realizado en paila de grageado.

6) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque para el recubrimiento de los gránulos conteniendo la droga activa, pueden utilizarse soluciones acetónicas, acetónico-alcohólicas o aún alcohólicas de Etilcelulosa y de Eudragit L 100, las cuales estarán presentes en el producto final en una proporción de entre el 01% y el 50% en peso.

7) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por la Etilcelulosa y el Eudragit utilizados para el recubrimiento de los gránulos pueden ser total o parcialmente sustituidos por Shellac y por Éteres o Ésteres de la Celulosa.

8) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque a las soluciones de Etilcelulosa y Eudragit, utilizadas para el recubrimiento de los gránulos, pueden agregarse plastificantes en una proporción de entre el 0,01% al 5% en peso en el producto final, con objeto de evitar la formación de membranas quebradizas.

9) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizado porque los plastificantes que pueden ser agregados a las soluciones de Etilcelulosa y Eudragit en la etapa de recubrimiento son: Mygliol, Aceite de Ricino, Cera de Abejas, Ésteres Ftálicos, Triésteres del Ácido Cítrico, Triglicéridos de peso molecular medio.

10) procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el recubrimiento de los gránulos conteniendo la droga activa es aplicado en la proporción necesaria para obtener el perfil deseado de disolución programada.

11) Producto obtenido de acuerdo al procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los microgránulos múltiples que lo conforman permiten una mejor absorción del principio activo y el mantenimiento de la acción terapéutica de su principio activo con disminución de las oscilaciones de las concentraciones plasmáticas.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 : A61K 9/54, 38/55, 38/05		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS, CIBEPAT,WPI, EPODOC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02102129 A(DIFUCAPP CHEMOBRAS QUIMICA E 1 FARMACEUTICA LTDA.) 27.12.2002; the whole document	1,3,5.11
Y	US 5158777 A(ABRAMOWITZ et al.) 27.10.1992; 1 column 2,line 30-column 3,line 58; exemple 2.	1,3,5.11
A	EP 129382 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 27.12.1984; the whole document	1.11
A	WO 9519168 A (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM) 20.07.1995; the whole document	1.11
A	EP 288732 A(E.R.SQUIBB & SONS, INC.) 02.11.1988; page 6,line 2 - page 9,line 51.	1.11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 June 2003 (25.06.03)		08 July 2003 (08.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 03/00145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02102129 A	27.12.2002	BR 0100334 A	24.09.2002
US 5158777 A	27.10.1992	NONE	
EP 129382 A	27.12.1984	DD 216163 A	05.12.1984
		GR 81598 A	11.12.1984
		FI 842406 A	16.12.1984
		FI 84556B, C	13.09.1991
		DK 291884 A	16.06.1984
		GB 2141342 AB	19.12.1984
		AU 2941884 A	20.12.1984
		PT 78699 AB	01.01.1985
		JP 60001128 A	07.01.1985
		JP 62032166B B	13.07.1987
		JP 1427725C C	25.02.1988
		HU 34692 A	28.04.1985
		ZA 8404357 A	26.06.1985
		ES 8602407 A	16.03.1986
		RO 88924 A	30.04.1986
		PH 19902 A	13.08.1986
		CA 1213218 A	28.10.1986
		NZ 208345 A	05.12.1986
		HU 193434 B	28.10.1987
		IL 72083 A	30.10.1987
		US 4713247 A	15.12.1987
		AU 568654 B	07.01.1988
		AT 56869 T	15.10.1990
		DE 3483282D D	31.10.1990
		KR 9104573 B	06.07.1991
		IE 58278 B	25.08.1993
		BG 60261 B	31.03.1994
		DK 170922 B B	18.03.1996
WO 9519168 A	20.07.1995	CA 2180837 A	20.07.1995
		FR 2715067A, B	20.07.1995
		AU 1580395	01.08.1995
		ZA 9500246 A	15.09.1995
		US 5549911 A	27.08.1996
		CZ 9602055 A	10.10.1996
		EP 739201 AB	30.10.1996
		PL315530 A	12.11.1996
		SK 91496 A	04.12.1996
		CN 1138826 A	25.12.1996
		HU 74741 A	28.02.1997
		JP 9507499T T	29.07.1997
		BR 9506507 A	09.09.1997
		NZ 279238 A	25.03.1998
		AU 705570 B	27.05.1999
		AT 187068 T	15.12.1999
		DE 69513632D D	05.01.2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CZ 286080 B	12.01.2000
		ES 2139883T T	16.02.2000
		IL 112321 A	29.02.2000
		PL 178424 B	28.04.2000
		DK 739201T T	01.05.2000
		PT 739201T T	31.05.2000
		GR 3032734T T	30.06.2000
		RU 2152212 C	10.07.2000
-----	-----	-----	-----
EP 288732 A	02.11.1988	ZA 8801488 A	22.08.1988
		AU 1283588 A	03.11.1988
		JP 63284123 A	21.11.1988
		DK 8802302 A	29.10.1988
		DD 272998 A	01.11.1989
		NO 8803663 A	12.03.1990
		PT 88600 A	30.03.1990
		FI 8803793 A	17.02.1990
		HU 52944 A	28.09.1990
		CN 1041103 A	11.04.1990
		US 4808413 B	10.09.1991
		CA 1323833 C	02.11.1993
		NO 175733 B	22.08.1994
		PH 26689 A	15.09.1992
		KR 9606060 B	08.05.1996
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00145

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 9/54, 38/55, 38/05

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CAS, CIBEPAT, WPI, EPODOC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,Y	WO 02102129 A(DIFUCAPP CHEMOBRAS QUÍMICA E I FARMACEUTICA LTDA.) 27.12.2002; todo el documento.	1,3,5.11
Y	US 5158777 A(ABRAMOWITZ et al.) 27.10.1992; 1 columna 2, línea 30-columna 3, línea 58; ejemplo 2.	1,3,5.11
A	EP 129382 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 27.12.1984; todo el documento.	1.11
A	WO 9519168 A (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM) 20.07.1995; Todo el documento.	1.11
A	EP 288732 A(E.R.SQUIBB & SONS, INC.) 02.11.1988; página 6, línea 2 - página 9, línea 51.	1.11

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
25 Junio 2003 (25.06.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
- 8 JUL 2003 0 8. 07. 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
Nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
N. Vera Gutiérrez
Nº de teléfono + 34 91 3495475

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 03/00145

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02102129 A	27.12.2002	BR 0100334 A	24.09.2002
US 5158777 A	27.10.1992	NINGUNO	
EP 129382 A	27.12.1994	DD 216163 A	05.12.1984
		GR 81598 A	11.12.1984
		FI 842406 A	16.12.1984
		FI 84556B, C	13.09.1991
		DK 291884 A	16.06.1984
		GB 2141342 AB	19.12.1984
		AU 2941884 A	20.12.1984
		PT 78699 AB	01.01.1985
		JP 60001128 A	07.01.1985
		JP 62032166B B	13.07.1987
		JP 1427725C C	25.02.1988
		HU 34692 A	28.04.1985
		ZA 8404357 A	26.06.1985
		ES 8602407 A	16.03.1986
		RO 88924 A	30.04.1986
		PH 19902 A	13.08.1986
		CA 1213218 A	28.10.1986
		NZ 208345 A	05.12.1986
		HU 193434 B	28.10.1987
		IL 72083 A	30.10.1987
		US 4713247 A	15.12.1987
		AU 568654 B	07.01.1988
		AT 56869 T	15.10.1990
		DE 3483282D D	31.10.1990
		KR 9104573 B	06.07.1991
		IE 58278 B	25.08.1993
		BG 60261 B	31.03.1994
		DK 170922 B B	18.03.1996
WO 9519168 A	20.07.1995	CA 2180837 A	20.07.1995
		FR 2715067A, B	20.07.1995
		AU 1580395	01.08.1995
		ZA 9500246 A	15.09.1995
		US 5549911 A	27.08.1996
		CZ 9602055 A	10.10.1996
		EP 739201 AB	30.10.1996
		PL315530 A	12.11.1996
		SK 91496 A	04.12.1996
		CN 1138826 A	25.12.1996
		HU 74741 A	28.02.1997
		JP 9507499T T	29.07.1997
		BR 9506507 A	09.09.1997
		NZ 279238 A	25.03.1998
		AU 705570 B	27.05.1999
		AT 187068 T	15.12.1999
		DE 69513632D D	05.01.2000

INFORME-DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00145

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		CZ 286080 B	12.01.2000
		ES 2139883T T	16.02.2000
		IL 112321 A	29.02.2000
		PL 178424 B	28.04.2000
		DK 739201T T	01.05.2000
		PT 739201T T	31.05.2000
		GR 3032734T T	30.06.2000
		RU 2152212 C	10.07.2000
EP 288732 A	02.11.1988	ZA 8801488 A	22.08.1988
		AU 1283588 A	03.11.1988
		JP 63284123 A	21.11.1988
		DK 8802302 A	29.10.1988
		DD 272998 A	01.11.1989
		NO 8803663 A	12.03.1990
		PT 88600 A	30.03.1990
		FI 8803793 A	17.02.1990
		HU 52944 A	28.09.1990
		CN 1041103 A	11.04.1990
		US 4808413 B	10.09.1991
		CA 1323833 C	02.11.1993
		NO 175733 B	22.08.1994
		PH 26689 A	15.09.1992
		KR 9606060 B	08.05.1996